http://eoftalmo.org.br

CASOS CLÍNICOS DISCUTIDOS

Sarcoma Mielóide Orbitário: relato de caso

Orbital myeloid sarcoma: a case report

Sarcoma mieloide de la órbita: reporte de caso

Nathalie Daher – HO Redentora Hospital de olhos - São José do Rio Preto - SP. nathalie_daher@hotmail.com
Thaissa Faloppa Duarte – HO Redentora Hospital de olhos - São José do Rio Preto - SP.
Gabriella Hiss Vetorasso – HO Redentora Hospital de olhos - São José do Rio Preto - SP.
Rafael Verardino Capalbo – HO Redentora Hospital de olhos - São José do Rio Preto - SP.
Thiago Martins Bachiega – HO Redentora Hospital de olhos - São José do Rio Preto - SP.

RESUMO

O Sarcoma Mieloide é um tumor extramedular sólido, raro, geralmente associado à leucemia Mieloide aguda (LMA), podendo envolver diversas partes do corpo, incluindo a órbita. Seu diagnostico é difícil e realizado principalmente pelo anatomopatológico e imunohistoquímica, pois os exames de imagem são inespecíficos. O objetivo deste trabalho é relatar o caso de uma paciente em remissão para LMA, com antecedentes de câncer de mama e neurofibromatose tipo 1, que evoluiu com rápida proptose em olho esquerdo, diagnosticada como sarcoma Mieloide. Os exames subsequentes não demonstraram recidiva da LMA. Essa patologia tem prognóstico indeterminado e sua principal terapêutica é a quimioterapia, embora radioterapia e cirurgia possam ser usadas em casos selecionados.

Palavras-chave: Sarcoma Mieloide; Leucemia Mieloide Aguda; Exoftalmia.

ABSTRACT

Myeloid sarcoma is a rare, extramedullary solid tumor, which is usually associated with acute myeloid leukemia (AML), and may involve various parts of the body, including the eye socket. Its diagnosis is challenging and is mainly performed by anatomopathological and immunohistochemical analyses, because imaging findings are nonspecific. The objective of this study was to report the case of a patient in remission for AML, with a history of breast cancer and neurofibromatosis type 1, which evolved with rapid proptosis in the left eye and was diagnosed as myeloid sarcoma. Subsequent tests showed no recurrence of AML. This pathology has an indeterminate prognosis, and the main line of treatment includes chemotherapy, although radiotherapy and surgery may be used in selected cases.

Keywords: Sarcoma, Myeloid; Leukemia, Myeloid, Acute; Exophthalmos.

RESUMEN

El sarcoma mieloide es un tumor extramedular macizo, raro, en general asociado a casos de leucemia mieloide aguda (LMA), que puede presentarse en diferentes partes del cuerpo, incluyéndose la órbita. Su diagnóstico es difícil y se realiza sobre todo por los medios anatomopatológico y inmunohistoquímica, ya que los exámenes de imagen carecen de especificidad. El objetivo de este estudio es reportar el caso de una paciente en remisión para LMA, con caso anterior de cáncer de mama y neurofibromatosis tipo 1, que evolucionó con rápida proptosis en el ojo izquierdo, que se diagnosticó como sarcoma mieloide. Los exámenes subsecuentes no reportaron recidiva de la LMA. El pronóstico de esa patología es indeterminado y su principal terapia es la quimioterapia, aunque la radioterapia y la cirugía también sean opciones en casos apartados.

Palabras Clave: Sarcoma Mieloide; Leucemia Mieloide Aguda; Exofalmia.

Fonte de financiamento: declaram não haver.
Parecer CEP: não aplicável.
Conflito de interesses: declaram não haver.
Recebido em: 17/12/2017
Aprovado em: 15/03/2018
Autor correspondente: Nathalie Daher. Avenida Miguel Damha, nº 3001, Condomínio Damha IV, São José do Rio Preto, SP - CEP 15061-850. nathalie_daher@hotmail.com

Como citar: Daher N, Duarte TF, Vetorasso GH, Capalbo RV, Bachiega TM. Sarcoma Mielóide Orbitário: relato de caso. eOftalmo. 2018;4(1):8-14. http://dx.doi.org/10.17545/eoftalmo/2018.0002

INTRODUÇÃO

O sarcoma mieloide (SM), também conhecido como sarcoma granulocítico ou cloroma, é um tumor sólido maligno raro, de localização extramedular, formado por precursores de granulócitos (mieloblastos)[1]. É frequente em pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA), mas também pode estar associado a leucemias crônicas, neoplasias mieloproliferativas (como policitemia vera e mielofibrose) e síndrome mielodisplásica[2].

Qualquer parte do corpo pode ser acometida pelo SM, sendo os locais mais comuns tecidos moles, ossos, peritônio, linfonodos, pele, rins e sistema gastrointestinal[13]. Menos frequentes são a orbita, seios paranasais e sistema nervoso central[3].

Pode anteceder, acompanhar ou indicar recorrência de uma LMA já tratada[4], e é mais frequente em crianças do que em adultos[5]. Seu surgimento na fase de remissão das leucemias é fator de mau prognóstico, embora tenham sito relatados casos de boa evolução com diagnóstico precoce e tratamento adequado[21].

Dessa forma, sua suspeita diagnóstica é fundamental, sendo confirmada com estudos anatomopatológicos e a imunohistoquímica, e seu tratamento costuma ter como abordagem principal a quimioterapia[19,27].

Já a neurofibromatose tipo 1 (doença de Von Reckinghausen) é uma doença congênita, hereditária e autossômica dominante, causada por uma mutação no gene NF1[6,29]. Os principais sinais clínicos são as mancha café-com-leite, os neurofibromas dérmicos e plexiformes, sardas axilares e inguinais e nódulos de Lisch[12,28]. Alguns estudos demonstraram a associação da neurofibromatose tipo 1 com maior incidência de alguns tipos de cânceres, como câncer de mama, relatado pela nossa paciente[22,25].

Embora o SM seja mais frequente em outros tecidos, o acometimento ocular não deve ter sua importância diminuída, sendo descrito neste relato de caso, que abordou os aspectos mais pertinentes à doença que podem ser úteis para o seu diagnóstico e tratamento.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 47 anos, branca, compareceu ao serviço de oftalmologia do HO Redentora Hospital de Olhos referindo hiperemia, dor de intensidade moderada e diplopia horizontal em olho esquerdo, com tempo de evolução de dois meses (figura 1). Tinha como antecedentes pessoais neurofibromatose tipo 1 diagnosticada há 32 anos, câncer de mama esquerda tratado com mastectomia total e quimioterapia há 8 anos e leucemia mieloide aguda (LMA) tipo M3 (leucemia promielocítica aguda) em remissão após quimioterapia e transplante de medula óssea de doador relacionado há 5 anos. Sem antecedentes familiares significativos.

Ao exame oftalmológico, apresentava acuidade visual com correção 1,0 para longe e J1 para perto em ambos os olhos. Na ectoscopia, olho direito sem alterações e olho esquerda com hiperemia 3+/4+, quemose conjuntival 4+/4+, edema palpebral 2+/4+, distopia e proptose axial de 7 mm que não aumentava com manobra de Valsalva. A motilidade ocular extrínseca estava diminuída em olho esquerdo. Biomicroscopia do segmento anterior evidenciou olho direito sem alterações e olho esquerdo com hiperemia, quemose conjuntival e ceratite punctata leve de exposição. Não havia presença de nódulos de Lisch (hamartomas irianos), característicos da

Figura 1. Acentuada proptose, distopia, hiperemia e quemose em olho esquerdo.

neurofibromatose tipo 1. A pressão intraocular era 13 mmHg em olho direito e 18mmHg em olho esquerdo, e a fundoscopia e os reflexos pupilares encontravam-se dentro da normalidade. O exame físico geral relevou três neurofibromas e seis manchas café com leite distribuídos em tronco e membros, além de sardas axilares, devido à neurofibromatose tipo 1.

Foi solicitado hemograma, T3, T4L, TSH (hormônio estimulante da tireóide), radiografia simples de tórax, ressonância magnética (RM) cerebral e de órbita, e iniciado corticoterapia via oral (prendnisona 40mg/dia) e tópica ocular, devido ao processo inflamatório inespecífico, além de colírios lubrificantes para a ceratite de exposição. No retorno, o hemograma e as provas de funções tireiodianas estavam sem alterações, assim como a radiografia torácica. A RM revelou órbita direita dentro da normalidade e órbita esquerda com massa de intensidade de sinal semelhante a partes moles, isointensa em T1 e hiperintensas em T2 com acentuada impregnação homogênea pelo agente paragnético (gadolíneo), intra e extracoronal, acometendo também o seio cavernoso esquerdo, com compressão da lâmina papirácea e aumento de espessura dos músculos extrínsecos (principalmente retomedial e retoinferior), nervo óptico envolvido e com diâmetro preservado, e globo ocular desviado anteriormente com esfericidade e intensidade de sinal normais (figura 2). Suspeitou-se de lesão linfoproliferativa e a paciente foi encaminhada para biópsia da lesão.
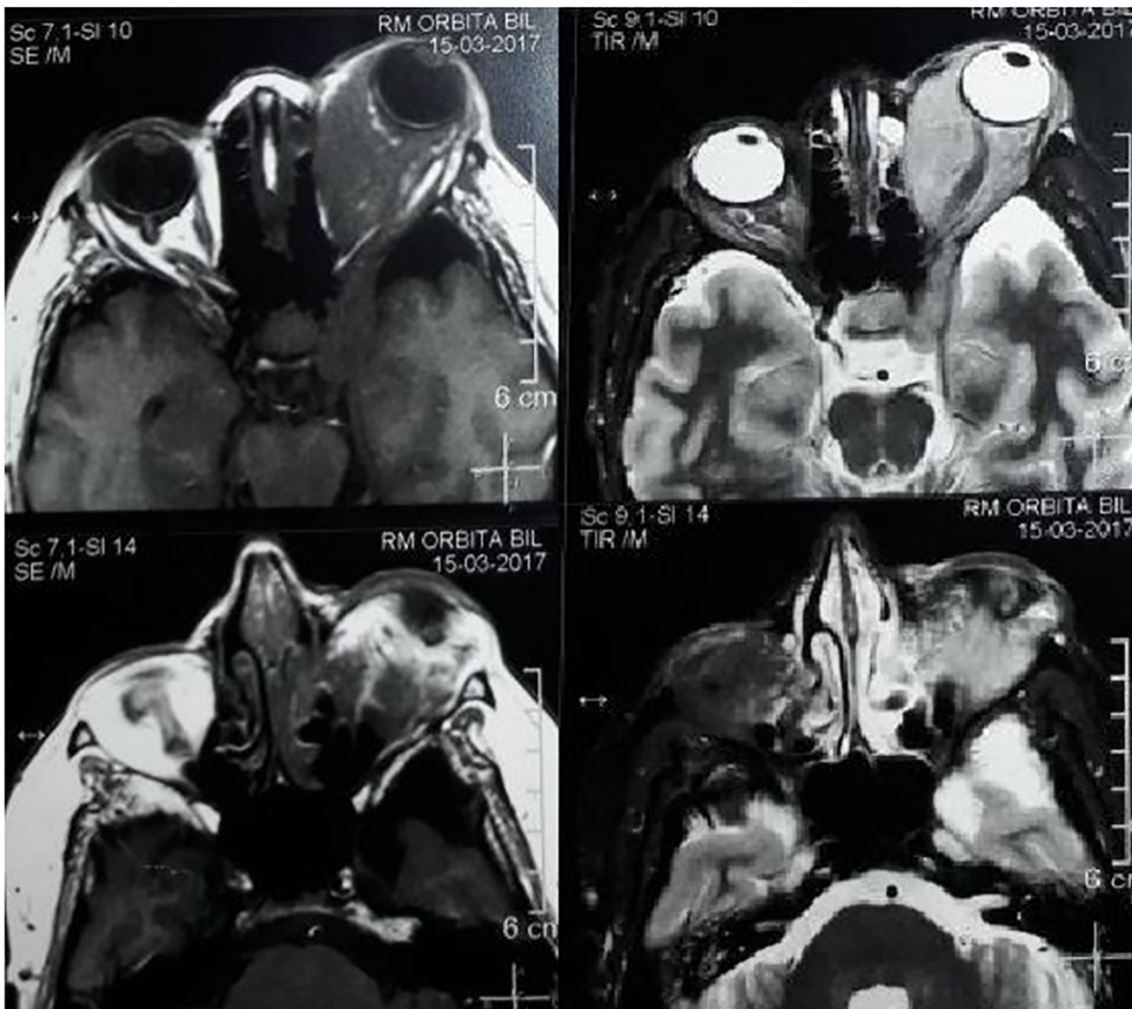
Figura 2. RM cerebral demonstrando a lesão intraorbitária à esquerda em corte axial, isointensa na sequencia ponderada em T1 e hiperintensa ponderada em T2, com captação homogênea do contraste.

O laudo do anatomopatológico do serviço de patologia da USP (Universidade de São Paulo) de Ribeirão Preto (Serpat-HC) revelou órbita esquerda com infiltração por neoplasia hematopoiética constituída por células neoplásicas de tamanho intermediário, com alta relação núcleo/citoplasma, núcleos de contornos irregulares e cromatina de moderada intensidade, com positividade imunohistoquimica para CD117, CD34, mieloperoxidase, e negatividade para CD20, CD3, CD5, CD23 e ciclina D1; desta forma, diagnosticou-se sarcoma mieloide. Foi realizada investigação sistêmica, incluindo novo hemograma e punção de medula óssea, que não demonstraram acometimento medular, descartando-se recidiva da LMA.

Optou-se pelo tratamento quimioterápico exclusivo, com três ciclos de daunorubicina e citarabina. A paciente respondeu favoravelmente ao tratamento, com acentuada redução da proptose e de todo quadro ocular já no final do último ciclo quimioterápico (figura 3).

Em novo exame oftalmológico, após 10 meses do início do quadro, a paciente não tinha novas queixas nem apresentava alterações oculares relevantes, e sua acuidade visual com correção permanecia 1,0 para longe e J1 para perto. Seu quadro evoluiu sem intercorrências e a mesma encontra-se em seguimento ambulatorial, assintomática no momento e sem acometimento medular desde o início do quadro ocular, há 11 meses.

DISCUSSÃO

O sarcoma mieloide ocorre concomitante à leucemia mielóide aguda (LMA) na frequência de 2% a 9%[2], como um tumor único ou multifocal, como também pode ocorrer associado a outras doenças hematológicas ou de forma isolada[7]. É chamado de cloroma por sua típica coloração esverdeada, devido à presença da enzima mieloperoxidase ao se expor na luz ultravioleta, embora um terço dos casos apresente outras cores, como esbranquiçada, acinzentada e avermelhada, de acordo com as células predominantes[8]. Na maioria das vezes ocorre após o diagnóstico de LMA, mas também pode anteceder, ser concomitante ou indicar sua recidiva em um paciente previamente tratado desta doença hematológica[10].

Leucemias são neoplasias derivadas de células hematopoiéticas, que proliferam-se a partir da medula óssea[24]. Dentre os diversos fatores de risco para LMA encontram-se quimioterápicos (como os utilizados em câncer de mama), radioterapia prévia, e síndromes genéticas hereditárias como neurofibromatose tipo 1. A LMA pode causar o desenvolvimento de massas de células leucêmicas extramedulares com acometimento de diversos tecidos. É raro o acometimento ocular, onde predomina alterações na retina e coroide[9]. A órbita é pouca envolvida, e seu quadro característico é com proptose, edema palpebral e quemose[10].
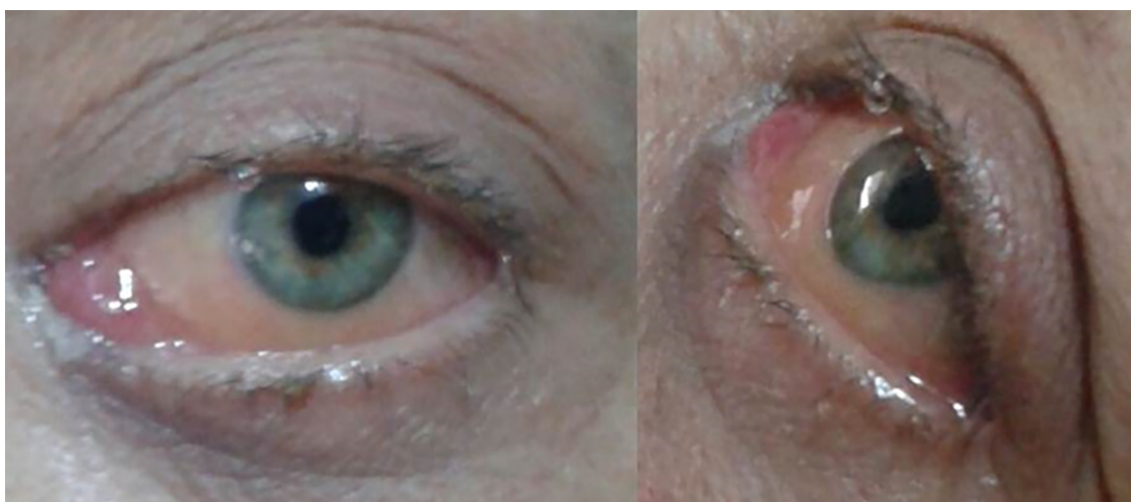
Figura 3. Olho esquerdo com acentuada melhora da proptose e dos demais sinais oftalmológicos após o fim da quimioterapia.

Descrito primeiramente em 1811 por Allen Burns, o SM também é denominado de mieloblastoma, mielocitoma, cloroleucemia e sarcoma granulocítico, e é composto de células imaturas da série granulocítica, a partir de precursor mieloide, usualmente mieloblastos[11].

O sarcoma mieloide da órbita pode apresentar-se em qualquer faixa etária, mas é mais frequente em crianças com idade média de aproximadamente sete anos, sendo o acometimento de pacientes adultos mais raro[10]. Pode afetar qualquer local do corpo, sendo os mais comuns tecidos moles, ossos, peritônio, linfonodos, pele, rins e sistema gastrointestinal[13]. É raro o envolvimento orbitário, e juntamente com as neoplasias de origem linfóide, constituem 10% dos tumores orbitais[14].

A predileção pelo envolvimento ósseo ou subperióstico no esqueleto axial pode estar relacionada a maior hematopoiese nestes locais[7], e os casos orbitais podem ser explicados pela sua origem a partir de osso adjacente, glândula lacrimal ou músculos extraoculares[15].

O acometimento ocular tem como principais sinais dor, aumento de volume e envolvimento de tecidos adjacentes, inflamação orbitaria, tumorações oculares (como palpebral e conjuntival), uveíte e proptose, sendo este ultimo o sinal mais comum[10,16]. O acometimento sistêmico pode variar de 1 a 16 anos após o surgimento da lesão orbitaria[17].

Os marcadores imunohistoquimicos mais utilizados no diagnóstico do SM são positividade para MPO, CD68, CD43, lisosima, CD45, CD117 (Ckit), CD99, CD33, CD34 e CD13, e negatividade para CD3 e CD20[2,19]. As alterações citogenéticas mais frequentes são semelhantes às encontradas na LMA, como t(8,21) e inv 16, alterações mais associadas à localização orbitária do tumor[18].

Fatores de risco para o desenvolvimento do SM são anormalidades citogenéticas como t (8; 21), inv (16), subtipos FAB M4 e M5 da LMA, aumento de glóbulos brancos, presença de moléculas de adesão celular neural (NCAM), marcadores de células T (CD 2, CD 4, CD 7), nutrição deficiente e baixo nível socioeconômico[19]. O SM é mais comum nos subtipos M2, M4 e M5 da LMA[19].

A suspeita clínica deste tumor é difícil, e a apresentação inicial de LMA em um sítio primariamente extramedular com medula óssea não acometida e exames hematológicos normais é muito rara[20]. Quando o tumor orbital é a manifestação inicial, o sangue periférico e o medula óssea costuma costumam ser envolvidos após 12 meses sem tratamento adequado[10.]

Diagnósticos diferenciais para o SM orbitário são linfoma não hodgkin (LNH), rabdomiossarcoma, carcinoma anaplasico, leucemia linfoblastica, sarcoma de Ewing, granuloma eosinofílico, hematopoiese extramedular, melanoma, neuroblastoma metastático, linfoma de Burkitt Africano e pseudotumor inflamatório idiopático[5].

Na tomografia computadorizada (TC), o SM apresenta-se como lesões iso ou hiperdensas, com captação uniforme de contraste[23], e na ressonância magnética (RM), as lesões são hipo ou isointensas em T1 e T2, com captação homogênea de contraste e tendência a permanecer isointensos em sequências com longo tempo de repetição (pela presença da enzima mieloperoxidase)[8].

O tratamento de SM orbitário sem acometimento sistêmico não é padronizado e seu prognóstico ainda é indeterminado. A escolha terapêutica para SM isolado é a quimioterapia de indução utilizada na LMA[27], e no SM associado à doença hematológica, o tratamento é voltado para a doença de base[16]. Alguns estudos demonstraram superioridade da quimioterapia sistêmica, em relação à radioterapia local e cirurgia[27].

A quimioterapia deve ser iniciada ainda nos casos de SM sem comprometimento da medula óssea[19]. Embora o SM seja altamente radiossensível, a radioterapia não aumenta a sobrevida do paciente é mais apropriada em casos de pouca resposta á quimioterapia e recorrência após transplante hematopoiético de medula óssea, e a cirurgia é reservada para alivio sintomático rápido, como em compressão de estruturas adjacentes causando déficits funcionais[27].

Alguns trabalhos relacionaram a neurofibromatose tipo 1 a maior incidência de câncer. O primeiro trabalho foi em 2006, por Walker et al, revelando o risco de câncer 2,7 vezes maior em pacientes com neurofibromatose do que na população em geral, com risco cumulativo de câncer aos 50 anos de 20%, demonstrando que o risco de câncer de mama foi significativamente maior nas mulheres com menos de 50 anos portadoras de neurofibromatose do que na população em geral[25]. Em 2007, Sharif et al realizaram um estudo mostrando um risco de câncer de mama 5 vezes maior para mulheres com neurofibromatose do que em mulheres sem neurofibromatose[22].

Até o momento não há tratamento eficaz para prevenir ou retardar as lesões da neurofibromatose tipo 1, e sua terapêutica é voltada para manejar as complicações tratáveis, além do aconselhamento genético[12].

CONCLUSÕES

Embora o oftalmologista tenha um papel secundário primário no diagnostico de doenças hematológicas, como as leucemias, seu conhecimento sobre essas patologias é de vital importância para fazer o diagnostico de doenças extramedulares que possam ter repercussões mais graves, a fim de se iniciar um tratamento adequado precocemente.

O objetivo deste trabalho foi apresentar e discutir as manifestações clínicas num caso raro de SM orbitário sem envolvimento hematológico ou de medula óssea. Seu prognóstico é indeterminado e muito variável, sendo de vital importância seu diagnóstico precoce e tratamento adequado, geralmente com quimioterapia.

Portanto, o SM deve compreender uma abordagem multidisciplinar. Os oftalmologistas devem ficar atentos às suas manifestações clinicas atípicas, a fim de manejar precocemente as complicações oculares e evitar o comprometimento sistêmico do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Cheah KL, Lim LC, Teong HH, Chua SH. A case of generalised cutaneous granulocytic sarcoma in an elderly patient with myelodysplastic syndrome. Singapore Med J. 2002;43(10):527-29.
2. Neiman RS, Barcos M, Berard C, et al. Granulocytic sarcoma: a clinicopathologic study of 61 biopsied cases. Cancer. 1981;48:1426-37.
3. Yilmaz AF, Saydam G, Sahin F, Baran Y. Granulocytic sarcoma: a systematic review. Amer J Blood Res. 2013;3(4):265-70.
4. Fonseca Junior NL, Paves L, Nakanami DM, Seixas MT, Manso PG. Sarcoma granulocítico em órbita: relato de caso. Arq Bras Oftalmol. 2005;68(4):557-60.
5. Pui MH, Fletcher BD, Langston JW. Granulocytic sarcoma in childhood leukemia: imaging features. Radiology. 1994;190:698-702.
6. Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. Am J Med Genet. 1999;89:1-6.
7. Deme S, Deodhare SS, Tucker WS, Bilbao JM. Granulocytic sarcoma of the spine in nonleukemic patients: report oh three cases. Neurosurgery 1997;40:1283-87.
8. Parker K, Hardjasudarma M, McClellan RL, Fowler MR, Milner JW. MR features of an intracerebellar chloroma. Am J Neuroradiol. 1996;17:1592-94.
9. Kincaid MC, Green WR. Ocular and orbital involvement in leukemia. Surv Ophthalmol. 1983;27(4):211.
10. Zimmerman LE, Font RL. Ophthalmologic manifestations of granulocytic sarcoma. Am J Ophthalmol. 1975;80(6):975.
11. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott. 1993; p. 483-500.
12. Tonsgard JH. Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. Semin Pediatr Neurol. 2006;13:2-7.
13. Liu PI, Ishimaru T, McGregor DH, Akada H, Steer A. Autopsy study of granulocytic sarcoma (chloroma) in patients with myelogenous leukemia, Hiroshima-Nagasaki 1949–1969. Cancer. 1973;31:948-55.
14. Valvassori GE, Sabnis SS, Mafee RF, Brown MS, Putterman A. Imaging de distúrbios linfoproliferativos orbitários. Radiol Clin North Am. 1999;37:135-50.
15. Davis JL, Parke DW 2nd, Font RL. Granulocytic sarcoma of theorbit. A clinicopathologic study. Ophthamol. 1985;92(12):1758-62.
16. Hetzler LT, Manera R, Lapentino S, Hotaling A. Primary granulocytic sarcoma presenting as an external auditory canal mass in a newborn with a draining ear. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2009;4:1-5.
17. Mason TE, Demaree Jr RS, Margolis CI. Granulocytic sarcoma (chloroma), two years preceding myelogenous leukemia. Cancer. 1973;31(2):423-32.
18. Movassaghian M, Brunner AM, Blonquist TM, Sadrzadeh H, Bhatia A, Perry AM, et al. Presentation and outcomes among patients with isolated myeloid sarcoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. Leuk Lymphoma. 2014;56:1-6.
19. Byrd JC, Edenfield WJ, Shields DJ, Dawson NA. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. J Clin Oncol. 1995;13:1800-16.
20. Scheinberg DA, Maslak P, Weiss M. Acute leukemias. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds.). Cancer: principles and practice of oncology. 5 ed. Philadelphia: Lippincott Raven. 1997; p. 2293-316.
21. Infante AJ, MacRae MA, Forbes GS, Miller RH, Gilchrist GS. Intracranial granulocytic sarcoma complicating childhood acute myelomonocytic leukemia. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1981;3:173-76.
22. Sharif S, Moran A, Huson SM, Iddenden R, Shenton A, Howard E, et al. Women with neurofibromatosis 1 are at a moderately increased risk of developing breast cancer and should be considered for early screening. J Med Genet. 2007;44:481-84.
23. Barnett MJ, Zussman WV. Granulocytic sarcoma of the brain: a case report and review of the literature. Radiology. 1986;160:223-25.
24. Scheinberg DA, Golde DW. The leukemias, Harrisons. Principles of Internal Medicine, 13th ed. McGraw-Hill. 1994; cap. 310.
25. Walker L, Thompson D, Easton D, Ponder B, Ponder M, Frayling I, et al. A prospective study of neurofibromatosis typ1 cancer incidence in the UK. Br J Cancer. 2006; 95:232-38.
26. Ruggieri M, Huson SM. The neurofibromatosis: a overview. Ital J Neurol Sci. 1999;20:89-108.
27. Yamauchi K, Yasuda M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma: report of two cases and a review of 72 cases in the literature. Cancer. 2002;94:1739-46.
28. Ellis BD. Optic pathway gliomas. In: Tasman W, Jaeger EA. Duane's Ophthalmology 2006 Edition (CD-ROM). Philadelphia: Lippincott Willians & Wilkins. 2005; cap. 42.
29. Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. Lancet Neurol. 2007;6:340-51.
30. North K. Clinical aspects of neurofibromatosis 1. Eur J Paediatr Neurol. 1998;2:223-31.

Nathalie Daher

https://orcid.org/0000-0003-1054-2789
http://lattes.cnpq.br/4354526475073005

Thaissa Faloppa Duarte

https://orcid.org/0000-0003-2233-3749
http://lattes.cnpq.br/0270528118896331

Gabriella Hiss Vetorasso

https://orcid.org/0000-0003-1159-8194
http://lattes.cnpq.br/3110496506651865

Rafael Verardino Capalbo

https://orcid.org/0000-0001-9049-4443
http://lattes.cnpq.br/6031059720742518

Thiago Martins Bachiega

https://orcid.org/0000-0002-5288-2549
http://lattes.cnpq.br/2788603150058195